

氏名	梶 田 周 佳
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 3889 号
学位授与年月日	平成12年 3 月31日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Chemopreventive Effects of Bovine Lactoferrin on N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced Rat Bladder Carcinogenesis (牛ラクトフェリン(bLF)によるBBN誘発ラット膀胱発癌の抑制効果)
論文審査委員	主 査 教 授 福島 昭治 副主査 教 授 岸本 武利 副主査 教 授 大谷 周造

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ラクトフェリン (LF) は、多機能性鉄結合性糖鎖蛋白質であり、主に母乳中に多く含まれる。最近、牛ラクトフェリン (bLF) は実験的大腸発癌において抑制作用を発揮すると報告されている。今回、ラット膀胱中期試験法を用いてポストイニシエーション期におけるbLFの影響を検討した。

【方法】実験 1 ; 6 週齢F344ラット80匹を 5 群に分け、G1, 2は、0.05%BBNの 8 週間投与にてイニシエーションし、1 週間の休薬後、2%あるいは0.2%bLF含有粉末飼料27週間投与した。G3にはイニシエーション後、基礎飼料のみを28週間投与した。G4は、BBN無処置の後、9 週目より2%bLFを27週間投与し、G5は、無処置群とした。実験開始36週にて屠殺した。実験 2 ; 6 週齢F344ラット60匹を 2 群に分け、G1, 2は0.05%BBNの 4 週間投与し、1 週間の休薬後、それぞれ 2 %bLF含有粉末飼料及び、基礎飼料のみを 4 週間投与した。実験開始後 9 週にて屠殺した。

【結果】実験 1 ; G1, 2, 3においてすべてのラットに膀胱腫瘍が見られたが、G1はG3と比較してラット 1 匹あたりの腫瘍の発生個数が有意に減少し、G2も減少傾向を示した。腫瘍の最大断面における面積においてもG1, 2の腫瘍はG3と比較して有意に減少していた。BrdU標識率では、G1, 2はG3と比較して抑制傾向を示した。G4, 5において膀胱腫瘍は認められなかった。実験 2 ; G1, 2において膀胱腫瘍は見られなかった。また、細胞増殖活性法 (ODC, SAT活性) は各群に有意な差は見られなかった。ウェスタンブロット法、ELISAにおいてG1ではG2と比較して尿中のbLFが有意に多く認められた。

【結論】bLFはBBN誘発膀胱発癌において抑制効果を発揮し、それには尿中のbLFが関与していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

膀胱癌は多中心性発生という特徴を有し、それに対する一次予防および再発予防は重要な課題である。そこで生体にとって安全な癌化学予防物質の開発が望まれている。本研究はラットにおける実験的膀胱発癌モデルを用いて牛ラクトフェリン (bLF) が膀胱発癌のポストイニシエーション期に対して抑制効果を示すか否かを検討した中期試験法である。実験 1 では、6 週齢F344ラット80匹を 5 群に分け、0.05%N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) を 8 週間投与し、イニシエーションとした。1 週間の休薬後、2 %あるいは0.2%bLF含有粉末飼料を27週間投与した。またイニシエーション後、基礎飼料のみを28週間投与した対照群を設けた。さらにBBN無処置の後、9 週目より 2 %bLFを27週間投与した群と実験期間中無処置の群を設定した。実験開始36週後にエーテル麻酔下にてラットを屠殺した。その結果、BBNを

投与した全ての群に膀胱腫瘍（乳頭腫+癌）の発生が見られたが、2%bLF群では対照群と比較してラット1匹あたりの癌の発生個数が有意に減少し、0.2%bLF群も減少傾向を示した。腫瘍の最大断面の面積においてもbLF投与群では有意に減少した。細胞増殖の指標の一つである5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) 標識率は、bLF群では対照群と比較して抑制傾向を示した。BBN無処置群においては膀胱腫瘍は認められなかった。次に、尿中のbLF含量等についても検索するために実験2を行った。6週齢F344ラット60匹を2群に分け、0.05%BBNを4週間投与し、1週間の休薬後、2%bLF含有粉末飼料、および基礎飼料のみを4週間投与した。bLF投与群では、ウェスタンブロット法、ELISA法において尿中にbLFが多量に検出された。以上、bLFはBBN誘発ラット膀胱発癌において抑制効果を発揮し、それには尿中のbLFが関与していることが強く示唆された。本研究はbLFが膀胱癌発生予防作用を示すことを実験的に明らかにした点で評価しうるものであり、ヒト癌の一次予防及び再発予防にも有用である可能性を示した。よって著者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。